UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1973 **THÈSE** N° 177

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

Mademoiselle Michele HARTMANN

Née le 18 Mai 1944 à

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

L'HORMONE CHORIONIQUE SOMATOMAMMOTROPHIQUE.

-SON TAUX DANS LES GROSSESSES NORMALES (266 CAS)

-INTERET ACTUEL EN PATHOLOGIE OBSTETRICALE.

ETUDE DE 52 FEMMES PRESENTANT UNE ANOMALIE DU DEVELOPPEMENT UTERIN PAR RAPPORT AU TERME DE LA GROSSESSE .

Président : Monsieur HENRION, Professeur sans chaire à la Faculté de Médecine Cochin Port Royal , Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 197 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

Mademoiselle Michele HARTMANN

Née le 18 Mai 1944 à

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

L'HORMONE CHORIONIQUE SOMATOMAMMOTROPHIQUE.

-SON TAUX DANS LES GROSSESSES NORMALES (266 CAS)

-INTERET ACTUEL EN PATHOLOGIE OBSTETRICALE.

ETUDE DE 52 FEMMES PRESENTANT UNE ANOMALIE DU DEVELOPPEMENT UTERIN PAR RAPPORT AU TERME DE LA GROSSESSE .

Président : Monsieur HENRION, Professeur sans chaire à la Faculté de Médecine Cochin Port Royal , Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON MAITRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR VARANGOT.

Chef de service de la maternité Port-Royal

Gynécologue-accoucheur des hopitaux

Membre de l'académie de Médecine,

Membre del'académie de Chirurgie.

Dont le scepticisme souriant m'a permis de garder toujours le recul et l'esprit critique nécessaires à toute recherche. Qu'il soit remercié de m'avoir permis d'effectuer ce travail dans son service,et trouve ici le témoignage de ma gratitude.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le PROFESSEUR HENRION

Professeur à la Faculté Cochin-Port-Royal

Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

La discipline de travail qu'il enseigne par l'exemple, sa méthode et la clarté de son esprit m'ont été extrêmement enrichissants. Il a grandement contribué à mon orientation.

Qu'il me permette ici de le remercier de sa bienveillance à mon égard et de lui exprimer mon très respectueux dévouement.

A Madame L. CEDARD

Chef de service du laboratoire de Recherche
Hormonale de l'Hopital Port-Royal
Maitre de recherche au CNRS

Grâce à qui j'ai pu effectuer ce travail.
Sa bienveillance, son indulgence ainsi que la précision de ses conseils m'ont toujours été d'un grand secours.
Elle m'a initiée à la recherche dans le domaine de la biochimie hormonale.
Que sa sollicitude trouve ici le témoignage de mon pro-fond attachement.

A MES MAITRES

Monsieur le Docteur Siguier (in mémoriam),dont la sollici-
-tude,le courage ,la méthode,et quoi qu'il arrive,la grande
rigueur de travail ,m'ont appris à aimer la médecine.

Monsieur le Professeur Boudin

Monsieur le Professeur Soulier(in mémoriam)

Monsieur le Professeur Poilleux

Monsieur le Professeur Lhermitte

Monsieur le Professeur Duperrat

Monsieur le Professeur Brouet

Monsieur le Professeur Bastin

Monsieur le docteur Leroy

Madame le Docteur Tawhida Benzina Ben Cheikh
(Chef de service de la maternité Aziza Othmana
de Tunis)

Monsieur le Professeur Godeau

En hommage de trés grand respect.

A Madame le Docteur AMIEL

En témoignage de ma reconnaissance pour les conseils qu'elle a toujours voulu me prodiguer.

A Mademoiselle C. HUBERT,

Sans laquelle ce travail n'aurait pu être effectué.

A Monsieur LEGRAVERAND,

Qui a poursuivi ensuite les dosages de la HCS.

A Messieurs les Docteurs HARDOUIN et ROUVILLOIS

En assurance de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur M. DORRA

Qui nous a appris les méthodes et les limites des examens cliniques et paracliniques.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur BOUCHAMA ,

En témoignage de notre amitié

A Monsieur le Docteur J. Centène

Dont les conseils et l'amitié me furent d,un grand secours.

A mes parents,

Grâce auxquels,malgré toutes leurs difficultés matérielles,
j'ai pu poursuivre mes études de médecine.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma gratitude,

de mon bonheur de les avoir et de mon profond attachement.

A mes beaux-parents,

dont l'affection chaleureuse m'entoura et m'entoure toujours.

Qu'ils en soient ici remerciés.

A mon mari.

A mes enfants.

H I S T O R I Q U E

Deux faits sont à l'origine de la découverte et de l'isolement de l'hormone chorionique somatomammotrophique :

- 1) en 1961, KAPLAN et GRUMBACH découvrent qu'il existe des réactions immunologiques croisées entre du sérum anti-STH et une protéine sérique.(I)

- 2) On connaissait déjà les propriétés lactogéniques de la STH.

Partant de ces faits, JOSIMOVICH et MAC LAREN(2) tentent en novembre 1961 d'isoler et de caractériser le produit interférant avec l'anti-STH. Ils tentent des expériences

./...

de deux ordres essentiellement :

- biologique
- immunologique

A partir de placentas et de sang rétroplacentaire, sur lesquels ils pratiquent la méthode habituelle de séparation chromatographique de la STH, le produit extrait, après avoir été lyophilisé et pesé, est alors testé.

Il apparaît que :

1) Cette hormone présente effectivement une identité antigénique avec la STH.

La différence antigénique STH, protéine plasmatique inconnue, n'est pas due à une liaison entre STH et une protéine sérique non gravidique qui pourrait masquer un site antigénique puisque le comportement immunologique de la STH dissoute dans un plasma non gestationnel est identique à celui de la STH dissoute dans de l'eau distillée.

Cette différence immunologique n'est pas due non plus à une altération de la STH au cours de la préparation puisque, aussi peu qu'il y en ait, on la détecte toujours.

2) Cette substance placentaire est 50% plus active que la prolactine sur le jabot de pigeon et la lapine en pseudo-ges-

./...

tation. Elle possède donc un pouvoir lactogène élevé.

3) Elle est moins active que la STH sur le tibia du rat mais elle présente une certaine activité somatotrope.

Cette substance isolée et en partie caractérisée, ils l'appellent HPL (Human placental lactogen), nom qui sera ensuite transformé en HCS (Hormone chorionique somato-mammotrophique) par GRUMBACH et KAPLAN en 1962 (Josimovich et Mac Laren, novembre 1961, Am. J. of Obs. Gyn)

./...

P H Y S I O L O G I E

A- METABOLISME

1- La HCS est probablement sécrétée par le placenta où elle peut être mise en évidence dans le syncitio-trophoblaste par des méthodes d'immuno-fluorescence (de Ikonicoff L., Hubert C et Cédard L.). (3)

Elle est sécrétée en grandes quantités (de l'ordre de 1g/24 heures). Les expériences de perfusion des placentas in vitro montrent qu'en une heure d'expérience la production est en moyenne de 50 mg. On peut la doser dès la septième semaine de grossesse.

2- Elle existe dans le placenta et le sang rétroplacentaire mais on en trouve très peu du côté ovulaire, dans le liquide amniotique et le cordon ombilical.

./...

Elle circule dans le sang maternel et est excrétée, extrêment catabolisée, puisqu'on en retrouve très peu dans les urines.

3- Elle ne présente pas de variations dans le nycthémère.

4- Sa demi-vie est courte puisqu'elle n'est que de 29 minutes.

B- PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES

1- Elle fait apparaître une activité lactogénique chez le pigeon et le lapin en pseudo-gestation (Josimovich et Mac Laren, Endocrinology, 71, 209, 1962).

2- Elle a une activité de croissance comme le prouvent les expériences sur le poids du rat et sur son cartilage costal (Kaplan et Grumbach, J. Cl. Endocr. Metab., 24, 80, 1964 ; Friesen, Endocr., 76, 369, 1965).

3- Elle augmente l'activite de la STH sur le rat (Josimovich, Endocr., 78, 707, 1966).

4- Cette action anabolique s'exerce au niveau de la synthèse des protéines qu'elle stimule .

./...

5- Elle a d'autre par une action lutéotrope (Josimovich et Brande, Trans. N. Y. , 27, 161, 1964).

6- Elle présente une activité au niveau des hydrates de carbone :

. facilitant la lipolyse in vitro et in vivo

. entraînant l'hypoglycémie chez le rat

. elle a de plus une action diabétogène et insulinogène chez les malades atteints de nanisme hypophysaire.

7- Elle agit également sur les sels minéraux : injectée en quantités identiques à celles trouvées en fin de grossesse, elle favorise la rétention de nitrate, de potassium, de phosphore et de calcium chez les mêmes malades atteints de nanisme hypophysaire.

C- PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Elle a été obtenue très purifiée.

C'est une protéine de poids moléculaire de 24 500 à pH 7,9 et de 22 000 à pH 10,6; elle est constituée de 190 acides

./...

aminés dont 8 résidus tyrosyl.

Les restes COOH et NH_2 de l'unique chaîne polypeptidique qui la forme appartiennent à la valine et à la phénylalanine.

Il existe quatre zones homologues superposables entre les trois chaînes peptidiques de HCS, HCG et Prolactine.

./...

U T I L I S A T I O N D E L A HCS C O M M E I N D E X D E L A F O N C T I O N P L A C E N T A I R E

Les différents auteurs qui ont travaillé sur cette hormone ont pensé l'utiliser en tant que reflet de la fonction placentaire. Voici quelques résultats qu'ils ont publiés.

A- Dans les grossesses normales

(4) GENAZZANI, COCOLA, NERI et FIORETTI ont étudié 112 femmes porteuses de grossesses normales chez lesquelles ils ont prélevé du sang à différents termes de ces grossesses en vue d'étudier le taux de HCS.

Ils ont également noté le nombre de jours séparant le prélèvement et le début du travail, ainsi que le poids foetal, en parallèle avec le taux de HCS.

Ils en conclurent :

./...

1- que dans les grossesses normales les taux de HCS augmentent progressivement et atteignent leurs valeurs les plus élevées autour de 38-39 semaines, puis subissent une légère mais significative diminution dans la semaine précédant le travail, qu'il parvienne à terme ou prématurément. Pour d'autres auteurs, elle augmente peu à ce moment là ; pour d'autres enfin elle reste en plateau.

Quoi qu'il en soit, le taux de HCS ne suit plus la même progression que pendant le reste de la grossesse.

2- ils en conclurent également que le poids foetal est proportionnel au taux de HCS, à condition que le prélèvement en vue du dosage de cette dernière ait lieu avant le travail.

En effet, la chute du taux de HCS est normale aux approches du travail et la relation entre le poids foetal et celui-ci est alors impossible à faire. Ceci explique pourquoi SPELLACY (5) et coll. (1966), SINGER et coll. (1970) et CRAMER ET coll. (1971) (6) ont été incapables de définir une corrélation entre le taux de HCS et le poids foetal. En effet, ils ont recueilli une partie de leurs plasmas pendant le travail ou la délivrance.

B- Les dosages de HCS au cours de grossesses effectués par nous :

./...

1- ont été réalisés suivant la technique ci-dessous :

- recueil des plasmas : 10 ml de sangsont recueillis sur des tubes contenant de l'EDTA ; ils sont ensuite centrifugés pendant 10 minutes à 2000 tours/minute. Le plasma obtenu est stocké à - 20°C.

- préparation et sélection des anticorps : les immuno-sérums sont obtenus chez des lapins. Les animaux ont reçu 6 injections bi-mensuelles de HCS purifiée de 90 à 95% à des quantités variant de 1 à 5 mg. L'hormone solubilisée dans le sérum physiologique par 1/5 de volume de soude $\frac{N}{100}$ est émulsionnée dans un volume égal d'adjuvant de Freund complet ou incomplet suivant l'état général de l'animal.

Dix jours après la dernière immunisation un prélèvement de sang est effectué dans la carotide.

Le sérum est conservé à -20°C dans les multiples flacons afin d'éviter les décongélations répétées.

On ne mélange jamais les immuno-sérums sélectionnés afin de respecter la sensibilité et la spécificité de l'anticorps (en effet, elles varient d'un animal à l'autre).

Nous avons testé la spécificité HCS anti HCS de notre système par immunologie et radio-immunologie.

Les immuno-diffusions et les immuno-électrophorèses fai-

./...

tes sur gel d'agarose à 1% montrent que l'immuno-sérum sélectionné ne précipite pas avec le sérum total humain, l'albumine humaine et l'hormone gonadotrope chorionique. Par contre, il existe un arc de précipitation avec l'hormone de croissance humaine (de Ikonicoff et coll.).

En radio-immunologie, où les proportions des antigènes et des anticorps sont différentes, nous remarquons l'absence de réaction croisée avec l'hormone gonadotrope chorionique et la STH.

- Marquage de l'HCS

L'hormone est iodée selon la méthode décrite par Hunter, Greenwood et Glover, avec cependant quelques modifications portant sur les volumes et les quantités des produits. Les réactifs suivants sont mis en présence : (7)

. l'iode 131 (solution S_3 du CEA de Saclay) à mCi ou l'iode 125 (solution S_4 du CEA de Saclay) à 200 mCi.

. 10 µl de tampon phosphate 0,5M pH 7,5

. 5 µg d'HCS à 500 g/ml

. 20 µg de chloramine T à 2 mg/ml

. 50 µg de métabisulfite de sodium à 2,5 mg/ml

. 10 µg de plasma de poulain

./...

La purification de l'hormone iodée est obtenue après passage du milieu réactionnel sur une colonne de Séphadex G 50 fine (20x1 cm) préalablement équilibrée par du tampon véronal sodé 0,07 M pH 8,6 et présaturée par une solution de 20 mg de sérum albumine bovine. Le rendement du marquage est calculé à partir d'une chromato-électrophorèse faite sur papier Whatman 3MM (115 à 650 volts) avec 10 µl de plasma porteur.

- Incubation

Elle a lieu à + 4°C pendant 48 heures en milieu tampon véronal 0,05 M pH 8,6 contenant 5% d'albumine humaine.

Dans un volume final de 0,5 ml sont introduits l'hormone marquée (inférieure à 0,24 g) d'anticorps dilué au $\frac{1}{140\,000\text{ème}}$, l'hormone standard (gamme de 0,5 à 5 g)et le plasma de la femme enceinte dilué de $\frac{1}{40\text{ème}}$ à $\frac{1}{6000\text{ème}}$ selon l'âge de la grossesse. Tous les dosages sont effectués en triple exemplaire.

- Séparation

La séparation des fractions libre et liée est effectuée par adsorption préférentielle de la partie libre sur

./...

la terre de Fuller.

Après avoir ajusté le volume de l'incubat à 2 ml par addition de tampon véronal, nous introduisons 60 µl de plasma de poulain et une gélule de 20 mg de terre de Fuller, ce qui permet une séparation. Après une agitation de 20 secondes, la suspension est lavée avec 2,5 ml de tampon véronal 0,05 M. Le surnageant obtenu par une centrifugation de 10 minutes à 3000 tours/minute est jeté ; seul le précipité est compté dans un compteur à scintillation (autogamma Packard)

Les résultats sont exprimés d'après le rapport de la radioactivité adsorbée sur la terre de Fuller en l'absence d'anticorps sac* moins la radioactivité adsorbée de l'échantillon (F*) sur la radioactivité adsorbée en l'absence d'anticorps, selon la formule suivante :

$$\frac{F\ sac^* - F^*}{F\ sac^*}$$

La valeur obtenue est rapportée à la courbe standard effectuée lors d'une même incubation et la concentration calculée en fonction de la dilution du plasma.

./...

2- Matériel

Nous avons travaillé sur 266 prélèvements effectués chez des femmes dont la grossesse était normale et à différents termes de cette dernière.

Les dosages ont été répétés par tranches de 3 semaines à partir de la septième semaine jusqu'au terme , les semaines étant calculées à partir du premier jour des dernières règles.

3- Résultats (voir Figure 1)

Il apparaît que la concentration de HCS ches la femme augmente en fonction de l'âge de la grossesse, lentement d'abord de la septième à la vingtième semaine, puis la pente de la courbe augmente jusqu'à la trente huitième semaine, date à laquelle les taux de HCS décroissent en moyenne.

Les chiffres notés (figure 2) varient de 0,135 µg/ml à la septième semaine à 2,292 µg/ml à la vingtième semaine.

Le taux maximum relevé par nous est de 7,765 µg/ml à la trente huitième semaine. Après celle-ci la décroissance est faible mais nette, autour de 7,489 µg/ml.

./...

Nos chiffres sont proches de ceux publiés par les différents auteurs :

(8) - 6,8 $\pm$ 2,1 µg/ml par SAXENA et coll.

(9) - 8,3 µg/ml par SINGER et coll.

(10)- 6,15 µg/ml par GASPARD et coll.

(11)- 8,4 µg/ml par HAOUR et coll.

(12)- 7,5 µg/ml par JOSIMOVICH et coll.

La déviation standard est assez importante, surtout au cours du troisième trimestre; l'intervalle de confiance ($\pm$ 2,61) est à ce moment-là de $\pm$ 50% de la valeur moyenne, ce qui est également le cas pour les hormones stéroides et plasmatiques.

B- Dans les grossesses pathologiques

1- Différents auteurs ont étudié le taux de HCS dans des grossesses "anormales" de bien des façons.

Il apparaît,ainsi que le réflète le tableau 3, que :

./...

(I3) a) lors d'une incompatibilité Rhésus -, les valeurs sont, par rapport à la moyenne, normales ou élevées. En fait, elles ne semblent pas avoir d'intérêt pronostique en cas d'atteinte foetale.

b) lors d'un diabète, les taux observés sont normaux ou élevés et ne présentent guère non plus d'intérêt pronostique.

Il nous paraît intéressant de préciser que ces différentes pathologies n'ont été étudiées que sur un petit nombre de cas (une vingtaine pour chaque) et qu'il est encore bien difficile d'en tirer une conclusion définitive.

c) s'il existe une toxémie, voire une éclampsie, les valeurs de HCS observées sont en dessous de la moyenne. Dans ces cas, la surveillance du taux de cette hormone aurait un intérêt pronostique et pourrait éventuellement aider à prendre une décision thérapeutique.

d) dans les menaces d'avortement le dosage de la HCS a également un intérêt, à condition toutefois qu'il puisse être réalisé rapidement et précisément. En effet, le taux est d'autant plus faible que la vitalité ovulaire est moins importante.

e) lors des hypotrophies foeto-placentaires, le taux est

./...

également bas et le dosage de la HCS présente un grand intérêt pronostique.

f) en cas de souffrance foetale et de mort foetale, la HCS est d'un grand intérêt diagnostique.

g) lors de post-maturité et à condition que cette dernière soit sûre il existe une baisse du taux de HCS circulante.

h) les grossesses multiples peuvent être suivies grâce au dosage de la HCS dont le taux est, suivant les auteurs, proportionnel au nombre de foetus.

(I4) i) enfin, un autre intérêt, et non des moindres, du dosage de cette hormone, réside dans le pronostic des grossesses molaires.

2- Nous nous sommes plus particulièrement attachés au dépistage de l'hypotrophie foetale, dont on sait qu'elle expose les nouveau-nés qui en sont atteints à des troubles métaboli-

I5) ques (dont l'hypoglycémie) qui peuvent être graves et qui peu-

./.:.

vent être les prémices d'atteintes neurologiques ultérieures, nécessitent donc une surveillance pédiatrique particulière.

On sait maintenant distinguer l'enfant hypotrophique du prématuré, alors que ces deux catégories de nouveau-nés de petit poids ont été longuement confondus. L'étiologie en est variable, il existe parfois une toxémie gravidique. Toutefois dans le plus grand nombre de cas, on ne trouve pas d'autre anomalie gestationnelle que l'hypo-développement foetal. Cette hypotrophie foetale s'accompagne d'un hypo-développement placentaire, le rapport pondéral entre le foetus et le placenta étant identique à celui des enfants normaux à terme alors qu'il est plus faible dans les accouchements prématurés.

L'hypotrophie foeto-placentaire peut évidemment être soupçonnée au cours de la grossesse par l'examen clinique et plus spécialement par la mensuration de l'utérus, en fonction du terme. Cependant cette appréciation semble pécher par excés et bien des femmes considérées comme présentant des signes cliniques d'hypotrophie accouchent à terme d'enfants normaux.

Il nous a donc semblé intéressant de rechercher si le dosage de la HCS pouvait avoir une certaine valeur pronostique dans ces cas.

./...

Nous avons effectué un grand nombre de dosages de la vingtième à la quarantième semaine de gestation, chez des femmes présentant un retard de développement utérin, mais nous n'avons tenu compte que des cas où nous avons pu connaître l'issue exacte de la gestation.

(I6) Notre travail porte donc sur 52 cas d'hypotrophie foeto-placentaire (66 dosages). Nous avons défini comme hypotrophie gravidique une catégorie de femmes présentant une hauteur utérine inférieure à 2 cm de la normale au terme correspondant, mesurée par au moins deux personnes et à 2 ou 3 reprises, la tête du foetus ne plongeant pas dans la cavité pelvienne.

Sur les 52 femmes :

- 2 seulement présentaient des toxémies gravidiques
- 1 avait une infection urinaire rédidivante
- 1 n'avait grossi que de 4,5 kilos pendant toute la gestation
- 2 avaient eu précédemment des enfants hypotrophiques
- 2 avaient eu un enfant mort-né
- 2 femmes avaient eu des métrorragies dans les 3 premiers mois de la grossesse.

./...

La majorité d'entre elles n'avait aucune pathologie gestationnelle.

Ces 52 femmes ont donné naissance à 34 enfants normaux et 18 enfants hypotrophiques, c'est à dire d'un poids de naissance en dessous du dixième percentile de la courbe de LUBCHENCO.

Sur ces enfants :

- 2 étaient morts-nés non macérés
- 8 d'un poids inférieur à 1800 g (ces derniers entraient donc dans le cadre des hypotrophies graves); 4 d'entre eux étaient à la fois prématurés et hypotrophiques. Parmi ceux-ci, un enfant malformé avec une maladie des inclusions cytomégaliques est décédé quelques jours après la naissance. Les placentas avaient un poids en rapport avec celui de l'enfant et n'avaient que dans 7 cas des signes d'infarcissement important.

Les 14 enfants ont présenté une croissance normale après une rééquilibration de leurs différents troubles métaboliques.

On peut constater dans le tableau 4 que dans la majo-

./...

rité des dosages (48) les valeurs observées étaient inférieures à la valeur moyenne pour l'âge de la grossesse au moment du prélèvement.

Dans les cas où les dosages étaient supérieurs à cette valeur, les enfants ont tous été d'un poids normal à la naissance.

Par contre, dans les cas où les valeurs étaient en dessous de la limite de confiance ($\pm$ 2,6), ce qui est représenté par la zone comprise entre les limites extrêmes des valeurs de HCS, 12 enfants étaient hypotrophiques à la naissance dont 2 morts-nés non macérés.

Chez les femmes ayant donné naissance à des enfants hypotrophiques, aucun dosage n'est supérieur à la valeur moyenne, 6 sont dans la zone faible et 12 en dessous de la limite de confiance.

Cette limite de confiance correspond d'ailleurs,au cours des derniers mois de la grossesse, à la zone de danger foetal définie par SPELLACY (taux inférieurs à 4 µg/ml).

Le tableau 5 rapporte les valeurs de HCS dans le plasma de la mère par rapport au poids de l'enfant. Nous n'avons

./...

considéré que les prélèvements effectués moins de 4 semaines et plus de 5 jours avant l'accouchement.

On peut constater une corrélation excellente, ce qui avait déjà été noté dans des cas de retard de croissance (VARMA et coll., 1971).

Onze des douze dosages effectués chez les femmes ayant donné naissance à des enfants d'un poids inférieur à 1800g, donc atteints d'hypotrophie grave, étaient inférieurs à 3 µg/ml.

Les 21 dosages effectués chez des enfants d'un poids supérieur à 2500 g étaient très en dessus de cette valeur.

De même la corrélation entre HCS plasmatique et poids du placenta est évidente dans le tableau 6. Les 3 placentas d'un poids inférieur à 400 g correspondent à un taux de HCS très bas (1,8 , 2,0 ,et 2,7 respectivement).

Nous avons également étudié le taux de HCS, mesuré à plusieurs reprises, chez des femmes présentant une hauteur utérine inférieure à la norme préalablement admise. Il semble que cette étude linéaire n'apporte guère plus de renseignements qu'un prélèvement unique pratiqué vers la trente-quatrième-trente-cinquième semaine de gestation. Toutefois aucun enfant hypotrophique n'est né dans cette série de grossesses.

./...

Nous avons enfin comparé les dosages de la HCS plasmatique à ceux du prégnandiol et des oestrogènes urinaires, pratiqués en même temps qu'était effectué le prélèvement pour le dosage de ladite hormone.

On peut constater dans la figure 7 que la valeur pronostique du taux de HCS est nettement supérieure à celle des stéroides urinaires.

Alors que 45 des 48 dosages de HCS étaient dans les limites de la normale chez les femmes ayant donné naissance à des enfants d'un poids normal, 4 des 21 dosages de prégnandiol et 5 des 32 dosages d'oestrogènes étaient anormalement bas.

De même 12 des 18 dosages de HCS étaient en dessous de la limite de confiance en cas d'hypotrophie foetale à la naissance alors que 12 prégnandiol sur 17 et 8 oestrogènes sur 18 étaient dans les limites normales.

./...

C O N C L U S I O N

Il existe dans le plasma des femmes enceintes une hormone, produite par le placenta, qui présente des propriétés:

- somatotrope
- lactogène
- lutéogène
- diabétogène et insulinogène
- sur la lipolyse
- sur les sels minéraux tels que le nitrate, le potassium et le calcium;

On n'en retrouve que des taux minimes dans le liquide amniotique et le sang du cordon ombilical, ainsi que dans les urines de la mère. Alors qu'elle existe à des taux beaucoup plus élevés que les autres hormones protéiques dans le plasma maternel. Si l'on connaît bien, à l'heure actuelle, sa structure chimique et ses propriétés physiques, son métabolisme reste encore

en grande partie inconnu.

Il n'en demeure pas moins que les différents auteurs de la littérature lui reconnaissent une grande valeur en tant qu'indice de la fonction placentaire.

Nous nous sommes attachés:

1) d'une part, à définir les taux habituels de cette hormone lors de grossesses normales (266 prélèvements effectués à différents stades de la grossesse) et,

2) d'autre part, nous avons étudié certaines grossesses pathologiques en fonction de ces taux définis par nous.

II

Nous avons donc établi nos normes, sur 266 prélèvements de grossesses normales, prélèvements effectués à différents termes.

Nous en avons conclu que le taux de HCS allait croissant en même temps que la grossesse pour atteindre un

pallier aux environs de la 37ème - 38ème semaine, pallier rapidement suivi de décroissance de l'hormone aux environs du terme.

L'importance de notre intervalle de confiance ($\pm$ 50% de la valeur moyenne) nous a semblé normale:

- en fonction des résultats publiés dans la littérature d'une part, et

- en fonction de celui des hormones stéroïdes et plasmatiques maternelles d'autre part.

Nous concluons également qu'un taux de HCS de 4 mcg/ml à la 37ème semaine est très évocateur d'une anomalie de la fonction placentaire. En effet, chez aucune de nos grossesses normales nous n'avons obtenu de taux aussi bas à ce terme.

Nos résultats sont ébsolument comparables à ceux des différents auteurs.

III

Nous avons étudié en outre 52 femmes présentant des retards de développement utérin par rapport au terme théorique.

Les différents auteurs de la littérature trouvent un intérêt au dosage de cette hormone dans différents cas pathologiques. Qu'il nous soit permis de citer en particulier, outre les menaces d'avortement et la post-maturité (si elle est infiniment probable, il n'est guère loisible d'attendre un résultat d'examen de laboratoire 48 heures), les grossesses molaires chez lesquelles.

l'intérêt du dosage de la HCS par rapport à celui des prolans semble très important. En effet la malignité de la maladie est en rapport inverse du quotient $\frac{HCS}{HCG}$.

Les grossesses molaires étant rares sous nos climats, nous n'avons pu effectuer d'étude approfondie de cette pathologie et nous le regrettons.

Nous avons plus spécialement étudié les femmes présentant un retard du développement utérin. En effet, les différents auteurs s'accordent à reconnaître une grande valeur pronostique au taux de HCS dans ces cas. Il existe dans la littérature un rapport entre le taux de HCS d'une part et le poids de l'enfant et du placenta d'autre part.

Les retards de développement utérin ont été dûment contrôlés au moins par deux personnes et au moins à deux reprises. Quarante quatre de ces femmes ne présentaient, outre le retard de développement utérin, aucune pathologie.

En fait nous avons dosé la HCS dans le plasma de plus de 80 femmes mais nous n'avons pu suivre de bout en bout que 52 femmes. Nous avons également supprimé de nos résultats les femmes dont les grossesses présentaient de grandes incertitudes de terme naturellement. Nous avons étudié également lestaux de prégnandiol et d'oestriol chez les mêmes femmes afin de mettre en évidence les valeurs pronostiques de ces hormones dans ces cas.

Nos résultats ont montré:

1 - d'une part, que la mensuration utérine, pratiquée selon les méthodes habituelles, péchait par excès de pessimisme (en

effet, sur 52 femmes présentant un retard de croissance utérin, 18 seulement ont mis au monde des enfants hypotrophiques).

2- d'autre part, que dans la majorité des dosages (48) les valeurs observées étaient inférieures à la valeur moyenne pour l'âge de la grossesse.

3- Dans les cas où les dosages étaient supérieurs à cette valeur moyenne tous les enfants ont été de poids normal en fonction du terme.

4- Dans les cas où les dosages étaient en dessous de la limite de confiance, 12 enfants sur 15 étaient hypotrophiques (dont 2 mort-nés non macérés).

5- Les femmes ayant donné naissance à des enfants hypotrophiques n'ont jamais eu de taux de HCS supérieurs à la valeur moyenne : 6 sont dans la zone comprise entre la valeur moyenne et 2 déviations standard, 12 en dessous de cette dernière. Notre limite de confiance correspond d'ailleurs au cours des derniers mois de la grossesse à environ 4 mcg/ml.

6- Les prélèvements effectués moins de 4 semaines et plus de de 5 jours avant l'accouchement ont montré qu'il existait un rapport évident entre le poids de l'enfant et le taux de HCS, de même avec le placenta.

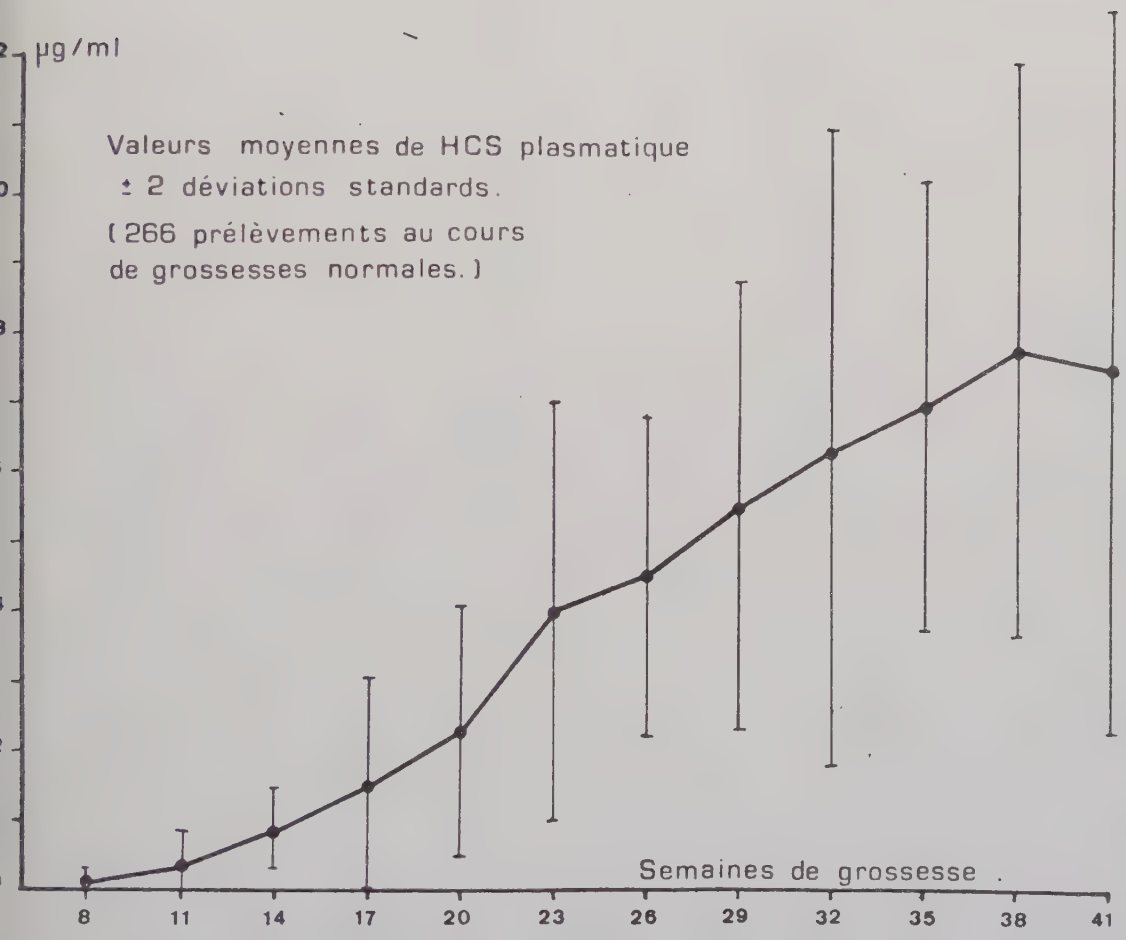
7- Les prélèvements itératifs effectués par nous chez les mêmes femmes ont montré qu'une étude linéaire du taux de HCS n'ap-

./...

portait guère plus de renseignements qu'un prélèvement unique pratiqué vers la 34ème-35ème semaine.

8- Enfin nous avons pu constater que la valeur pronostique du taux de HCS dans ces cas pathologiques était nettement supérieure à celle des dosages de prégnandiol et d'oestriol.

Nous tenons à préciser que ce travail sur la HCS se poursuit encore à l'heure actuelle à Port-Royal et qu'il nous semble que les résultats obtenus ne pourront que confirmer le grand intérêt du dosage de cette hormone en pathologie obstétricale.


µg/ml
Valeurs moyennes de HCS plasmatique
± 2 déviations standards.
(266 prélèvements au cours
de grossesses normales.)
Semaines de grossesse .
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
38
41

Tableau

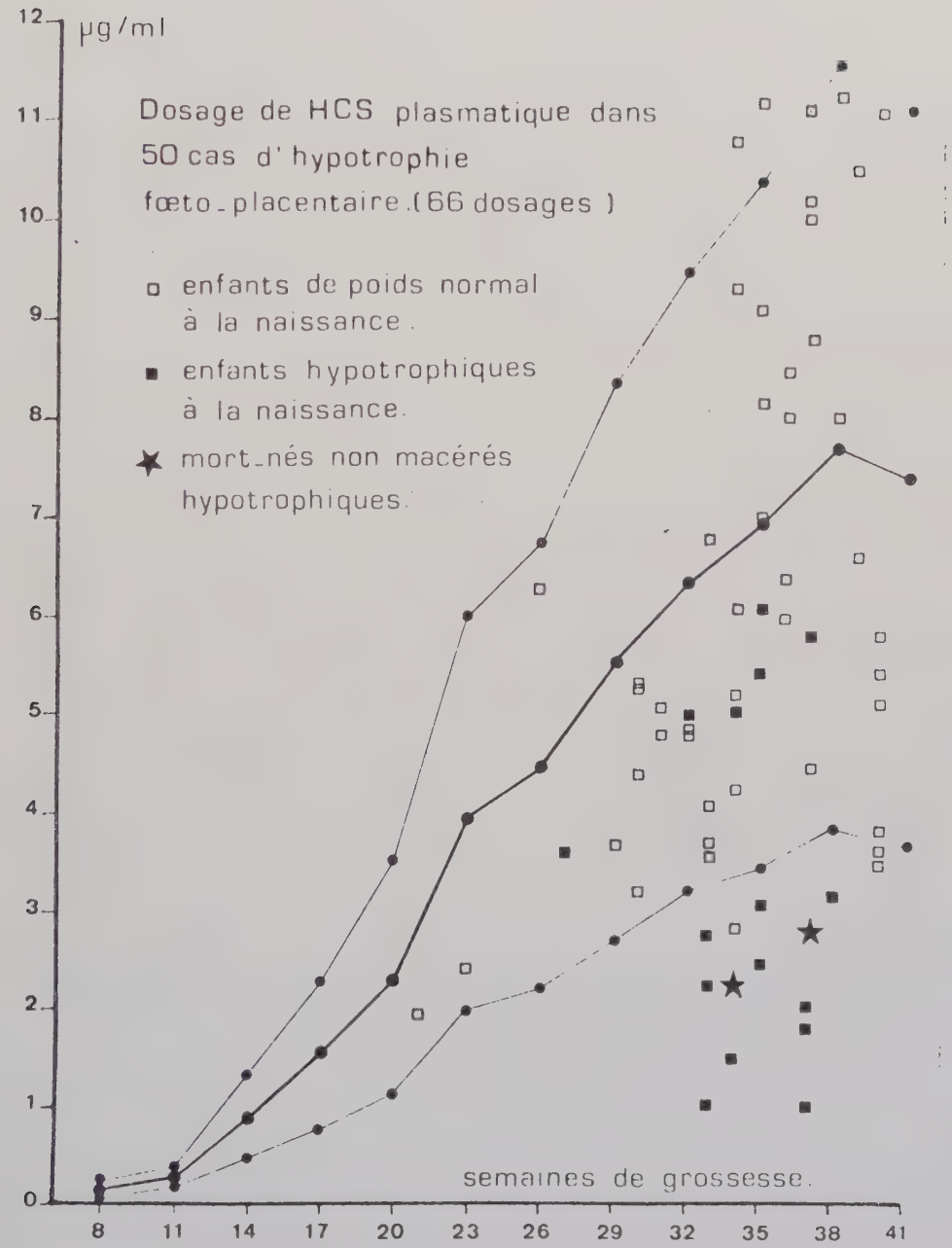
SEMAINES DE GESTATION	VALEURS MOYENNES	ECART TYPE DE LA MOYENNE	DEVIATION STANDARD σ	NOMBRE DE DOSAGES
7. 8. 9.	0,135	0,031	0,104	11
10.11.12.	0,380	0,033	0,258	58
13.14.15.	0,898	0,077	0,451	34
16.17.18.	1,555	0,171	0,765	20
19.20.21.	2,292	0,188	0,903	23
22.23.24.	4,007	0,298	1,492	25
25.26.27.	4,528	0,248	1,190	23
28.29.30.	5,580	0,395	1,583	16
31.32.33.	6,370	0,494	2,096	18
34.35.36.	6,990	0,369	1,568	18
37.38.39.	7,765	1,324	2,546	8
40.41.42.	7,489	0,753	2,609	12

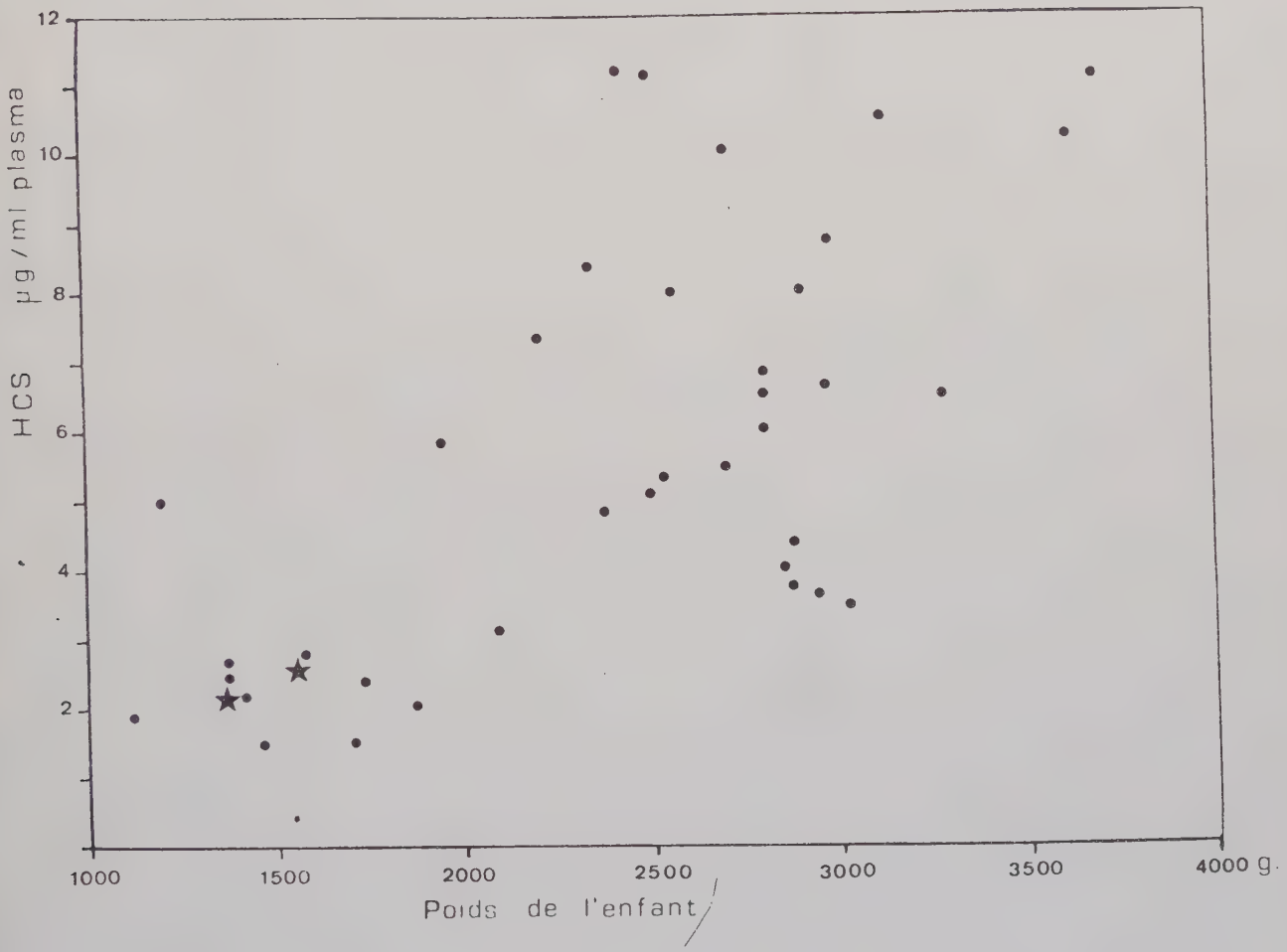
Taux de H.C.S. plasmatique dans le sang veineux périphérique de la femme au cours de la grossesse normale (266 dosages) en $\mu g/ml$

L'âge de la gestation est calculé en semaines à partir de la date des dernières règles.

INTERET DU DOSAGE DE H.C.S. POUR LA SURVEILLANCE DES GROSSESSES PATHOLOGIQUES

CATEGORIES	Valeurs habituellement observées par rapport aux valeurs normales	INTERET DES DOSAGES
Incompatibilité rhésus	normale ou élevée	pas d'intérêt pronostic
Diabète	normale ou élevée	Idem
Toxémie	Normale à faible	Reflète la gravité de la maladie
Pre-eclampsie	normale ou faible	Idem
Menace d'avortement	faible	Intérêt pronostic surtout si dosages répétés
Hypotrophie foeto-placentaire	faible	Intérêt pronostic
Souffrance foetale	faible	baisse précoce
Mort foetale	faible	intérêt diagnostic
Post-maturité	faible, si post-maturité vraie	intérêt de dosages répétés
Grossesses multiples	élevée	proportionnelles au nombre de foetus
Môle hydatiforme	[illegible]	intérêt surtout si comparée à H.C.G. valeur pronostique.


µg/ml
Dosage de HCS plasmatique dans
50 cas d'hypotrophie
fœto-placentaire.(66 dosages)
enfants de poids normal
à la naissance.
enfants hypotrophiques
à la naissance.
mort-nés non macérés
hypotrophiques.
semaines de grossesse.
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
38
41


HCS µg/ml plasma
12
10
8
6
4
2
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000 g.
Poids de l'enfant

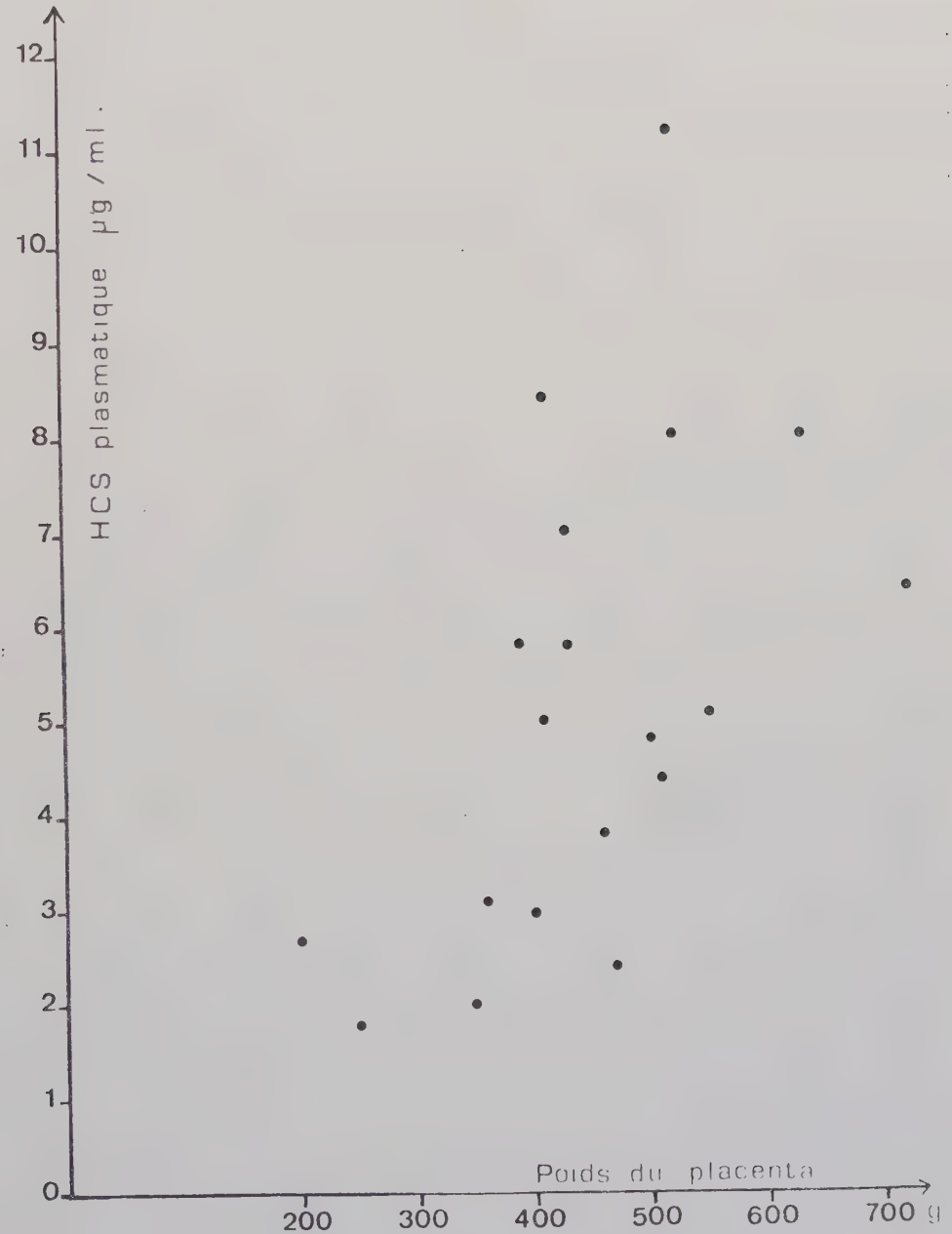

HCS plasmatique µg/ml.
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Poids du placenta
200
300
400
500
600
700 g

Tableau II

	ENFANTS DE POIDS NORMAL A LA NAISSANCE				ENFANTS HYPOTROPHIQUES			
	VALEURS NORMALES		VALEURS 50 % DE LA MOYENNE		VALEURS NORMALES		VALEURS 50 % DE LA MOYENNE	
	Nombre de dosage	%	Nombre de dosage	%	Nombre de dosage	%	Nombre de dosage	%
HCS plasmatique	45	94%	3	6%	6	33%	12	66%
Prégnandiol urinaire	17	80%	4	20%	12	70%	5	30%
Oestrogènes urinaires	27	34%	5	16%	8	45%	10	55%

Répartition des résultats des dosages hormonaux en fonction de l'existence d'une hypotrophie foetale ou non à la naissance.

BIBLIOGRAPHIE

(I) Kaplan,S and M.M. Grumbach:43rd Meeting of the endocrine society,I961

(2) J.B.Josimovich and J.A. Mac Laren
Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone.(Endocrinology,I962,71,209)

(3) DE IKONICOFF L.K.,HUBERT C. et CEDARD L. Etude histo-chimique du placenta humain.Localisation de l'H.C.S. par des techniques immuno-histochimiques.Caractérisation d' un sérum spécifique.Cmpte rendu Acad. Sci. (Paris),(I97I), 272,2938.

(4)GENEZZANI A.R.,COCOLA F.,NERI P.,FIORETTI P.-Human chorionic somatotropin(HCS) plasma levels in normal and pathological pregnancies and their correlations with the placental function.Acta. Endocrin. (I972),Suppl.I67,5.

(5)Spellacy W.N.,Carlson K.L.&Birk S.A.: Amer. J. Obstet. Gynec. 95 (I966) II8

(6) Singer W.,Desjardins P.& Friesen H.G.: Obstet. and Gynec. 36 (I970) 222

Cramer D.W.,Beck P. & Makowski E.L.:Amer J.Obstet. Gynec. I09 (I97I) 649

(7) GREENWOOD F.C.,HUNTER W.M. et GLOVER J.S.-The preparation of I I3I labelled human growth hormone of high specific radioactivity.- Biochemical J., (I963),89 II4.

(8)SAXENA B.M.,EMERSON J.R.K. et SELENKOW H.A.-Serum placen--tal lactogen as index of placental function.-New England J. of Med.,(I969), 28I ,225.

(9) SINGER W.,DESJARDINS P. ET FRIESEN H.G.- H.P.L. an index of placental function.-Obst. and Gyneco. (I970), 36 ,222

(I0) GASPARD U.,GOULART M; et FRANCHIMONT P.- Radioimmunolo--gie de HCS dans le sérum maternel au cours des grossesses normales.-Soc. Belge de Biologie,(I970),I64 ,238I

(II) HAOUR F.,COHEN M. et BERTRAND J.- Dosage radioimmunolo--gique de HPL du plasma au cours de la grossesse chez la femme.-Société de biologie ,(I970),I64 ,82I.

(I2) JOSIMOVICH J.B.,KOSOR B.,BOCCELA L. et MINTZ D.H.- Placental lactogen in maternal serum as a index of foetal health.-J. of OBSTET.&Gyneco.,(I970), 36, 224.

(I3) GENAZZANI A.R.,COCOLA F,,NERI P.,FIORETTI P.- Human chorionic sommatotropin (HCS) plasma levels in normal and pathological pregnancies and their correlation with the placental function.-
Acta Endocrin.,(I972),Suppl.I67,5

(II) KELLER P.J.,BADER P.,SCHMID J.,BAERTSCHI U.,GERBER C., SOLTERMANN R.et KOPPER E.-Biochemical detection of foeto-placental distress in risk pregnancies.-The Lancet,(I97I) 7727 ,729.
SPELLACY W.N.,TEOH E.S.,BUHl W.C.,BIRK S.A. et MAC CREARY S.A.-Value of HCS in managing high risk pregnancies.-Amer. J. of Obst.&Gyneco.,(I97I) I09 ,588.
VARMA K.,DRISCOLL S.G.,EMERSON K Jr,SELENKOW H.A.-Clini--cal and pathological evaluation of serum immunorective human placental lactogen(IRL-HPL) in abnormal pregnancy. Obst. and Gyneco (I97I), 38 ,487.
LETCHWORTH.A.T.,CHARD T. Placental lactogen levels as a screening test for fetal distress and neonatal asphyxia. The Lancet (I972), 7753,704.

(I4) GOLDSTEIN P.P.-Serum HPL activity in patients with molar prgnancies and trophoblastic tumors.A reliable index of mali--gnancy.-Am. J. of Obst. and Gyn.,(I97I),II0,583.

(I5) AMIEL-TISON CL.,GROSSI S.P.,HENRION R.; VARANGOT J.- Hypotrophie foetale et hypoglycémie néonatale.-Arch. Franç. Ped.,(I972), 29 , I35.

(I6) M. HARTMANN,C.HUBERT,M.LEGRAVERAND,L.CEDARD.

Dosage de l'HCS dans le plasma des femmes enceintes,intérêt pour la prévision de l'hypotrophie foetale.Vie Médicale IO-3-I973/2. (I00I)

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1973 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

MICHÈLE HARTMANN

VU
DE PERMETTRE D'IMPRIMER
LE PRÉSENT TRAVAIL
DE L'ACADÉMIE DE PARIS

Née le 18 Mai 1944

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

L'HORMONE CHORIONIQUE SOMATOMAMMOTROPHIQUE.

- SON TAUX DANS LES GROSSESSES NORMALES (266CAS)
- INTERET ACTUEL EN PATHOLOGIE OBSTETRICALE. ETUDE DE 52 FEMMES PRESENTANT UNE ANOMALIE DU DEVELOPPEMENT UTERIN PAR RAPPORT AU TERME DE LA GROSSESSE.

Le Directeur de l'U.E.R.

Président : PROFESSEUR HENRION

Professeur associé à la Faculté de Médecine Coopération Sanitaire
Gynécologue accoucheur des Hôpitaux

DOCTORAT EN MÉDECINE

THÈSE